



РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПОД ДЕЙСТВИЕМ КРИОПРЕЦИПИТАТА

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова», г. Москва,

Российская Федерация

Цель. Улучшение результатов лечения пациентов, страдающих циррозом печени, путем внутripеченочного введения криопреципитата, стимулирующего регенерацию органа.

Материал и методы. В исследование включено 72 пациента, страдающих циррозом печени вирусной (HCV и HBV) и токсической этиологии. Цирроз печени класса А и В по Child-Pugh до введения криопреципитата был у 32 (44%) пациентов, класса С — у 40 (56%). Криопреципитат вводили чрескожно в печень пункционным методом под ультразвуковым контролем. Оценивали динамику клинико-лабораторных показателей, параметры портального кровотока у всех пациентов, изменения в морфологической картине биопсийного материала печени у 42 (58%) и показатели иммунного статуса у 38 (53%) пациентов до и после введения криопреципитата.

Результаты. После стимуляции регенерации печени криопреципитатом у большинства пациентов отмечено уменьшение выраженности клинических и лабораторных проявлений цирроза печени как через 3, так и через 6 и 12 месяцев после введения криопреципитата. Цирроз печени класса С через год регистрировался у 7 пациентов (до стимуляции — у 40). Через 12 месяцев у 65 (90%) достоверно уменьшился диаметр воротной и селезеночной вен. У 11 (15%) пациентов снизился индекс застоя, у 18 (25%) — сплено-портальный индекс. У 40 (95%) из 42 больных при морфологическом исследовании биоптата печени спустя год после проведенного лечения была выявлена положительная динамика (снижение воспалительно-клеточной инфильтрации, дистрофических изменений, у 29 (69%) — уменьшение выраженности ступенчатого некроза гепатоцитов.

Заключение. Введение криопреципитата в печень под ультразвуковым контролем является безопасным, так как позволяет избежать травмирования крупных внутripеченочных сосудов. Криопреципитат оказывает стимулирующее действие на регенерацию печени, что улучшает ее функциональную активность и позволяет продлить время до трансплантации печени.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, хирургическое лечение, регенерация печени, малоинвазивная хирургия, криопреципитат, функциональная активность

Objectives. To improve the results of treating patients with liver cirrhosis by intrahepatic injection of cryoprecipitate, stimulating regeneration of cirrhotic liver.

Methods. The study included 72 patients who suffered from hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) and toxic liver cirrhosis. 32 (44%) patients had liver cirrhosis grading Child-Pugh class B, and 40 (56%) patients — class C. Cryoprecipitate injected percutaneously into the liver by puncture method under ultrasound guidance. Dynamics of clinical and laboratory parameters, portal blood flow in all patients, morphological changes in the liver biopsy were evaluated in 42 (58%) patients and immunological parameters — in 38 (53%) patients before and after administration of cryoprecipitate.

Results. The improvements of clinical and laboratory parameters were registered in 3, 6, and 12 months after the administration of cryoprecipitate in most patients. After a year 7 patients had Child-Pugh class C liver cirrhosis (out of 40 patients). Diameters of the portal and splenic vein significantly decreased in 65 (90%) patients in a year, the congestion index decreased in 11 patients (15%), splenoportal index — in 18 (25%). During the morphological study of the liver biopsy 1 year after, a positive dynamics (observed by a decrease in cellular infiltration and inflammatory signs so as signs of regeneration were found in 40 (95%) out of 42 patients and decrease of the severity of the stepped necrosis of hepatocytes was registered in 29 (69%) patients.

Conclusion. Cryoprecipitate injected percutaneously under ultrasound guidance is considered to be safe due to its potential to avoid damage of large liver vessels. The stimulatory effect of cryoprecipitate on liver regeneration was studied so as it improves its functional activity and extends terms prior liver transplantation.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, surgical treatment, liver regeneration, minimally invasive surgery, cryoprecipitate, functional activity

Novosti Khirurgii. 2017 Jul-Aug; Vol 25 (4): 350-358

Effect of Cryoprecipitate on Liver Regeneration in Cirrhosis

A.F. Chernousov, T.V. Khorobrykh, R.V. Karpova, K.I. Zenkova

Введение

Известно, что гепатоцит — это долгоживущая полиплоидная клетка, способная к неогра-

ниченной пролиферации, что является основой регенерации печени. При невозможности восстановления органа этим путем активируются дополнительные источники регенерации печени —

овальные клетки каналов Геринга и миграция в печень клеток стволового резерва костного мозга [1, 2].

Поиск новых малоинвазивных методов, стимулирующих регенерацию печеночной ткани у пациентов с циррозом печени (ЦП) не только в стадии компенсации, но и декомпенсации с тромбоцитопенией и гипокоагуляцией, привел нас к исследованию действия криопреципитата, введенного чрескожно в печень под ультразвуковым контролем, на восстановление функции печени, параметров портального кровотока и улучшение морфологической картины заболевания [3].

Криопреципитат — это препарат плазмы крови, получаемый методом холодого осаждения. В эксперименте показано, что криопреципитат при введении в цирротически измененную печень вызывает образование овальных клеток, которые превращаются в зрелый гепатоцит [4]. В состав криопреципитата входят стимулирующие регенерацию факторы, которые способствуют дифференцировке гепатоцитов, улучшая функциональную активность органа, кроме того, он содержит иммуномодулирующий комплекс.

Цель. Улучшение результатов лечения пациентов, страдающих циррозом печени, путем внутривенного введения криопреципитата, стимулирующего регенерацию органа.

Материал и методы

На кафедре факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» с 2003 по 2014 год чрескожное пункционное введение криопреципитата в печеночную ткань было проведено 72 пациентам, страдающим циррозом печени. Диагноз ЦП устанавливали на основании данных анамнеза, результатов физикального, лабораторно-инструментального и гистологического исследований биоптатов печени. Вирусная этиология ЦП была доказана исследованием маркеров вирусов гепатита В, С. Возраст пациентов — $48,9 \pm 12,14$ года ($M \pm \sigma$) (от 18 до 75 лет). Мужчин было 40 (56%), женщин — 32 (44%). У 24 (34%) пациентов цирроз был смешанной (токсической и вирусной) этиологии, у 19 (26%) — вирусной, у 29 (40%) — токсической.

Критериями включения пациентов в исследование были: наличие цирроза печени класса А, В и С по градации Child-Pugh токсической (алкогольной, лекарственной и др.) и вирусной этиологии (гепатит С, В и D); подписание паци-

ентом информированного согласия на участие в обследовании. Согласие на операции введения криопреципитата в печень, биопсию печени до и после введения препарата в печень под контролем УЗИ одобрены межвузовским этическим комитетом при Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов (протокол № 05-09 от 14.05.2009г.). Пациентам с выраженной гипокоагуляцией и тромбоцитопенией криопреципитат вводили в ткань печени по жизненным показаниям по решению консилиума (приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям»).

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: активное желудочно-кишечное кровотечение, наличие первично билиарного цирроза печени, опухолевое поражение печени, терминальное состояние пациентов, психические заболевания, препятствующие обследованию.

Используемый в работе криопреципитат был получен из плазмы донора методом холодого осаждения — криопреципитирования (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 183н от 02.04.13г. «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов»). В состав криопреципитата входят ростовые факторы, необходимые для репаративной регенерации печени: провоспалительный цитокин IL-6, фактор некроза опухоли, фактор активации гепатоцитов, фибриноген ($68,8 \pm 5,4$ г/л), фибринстабилизирующий фактор XIII ($34,2 \pm 2,7$ Ед/мл), фибронектин ($16,5 \pm 1,4$ г/л), плазминоген ($0,78 \pm 0,2$ г/л), кроме этого он содержит IL-2, IL-1, IL-8, IL-4, спонтанный интерферон, $\alpha 1$ — ингибитор протеаз, циркулирующие иммунные комплексы, $\alpha 2$ макро- и $\beta 2$ микроглобулины, оказывающие иммуномодулирующее действие.

Криопреципитат вводили чрескожно в печеночную ткань пункционным методом под ультразвуковым контролем. Предварительно разморозив при температуре $23-25^{\circ}\text{C}$, его набирали в шприцы по 2 мл. После введения иглы 25 Gauge в печень под ультразвуковым контролем в нее вводили медленно 2 мл криопреципитата, наблюдая за распространением препарата по сегменту. Коррекция иглы во время введения стимуляторов регенерации предупреждает попадание препарата в сосудистые и протоковые структуры печени. Глубина введения криопреципитата составила 1-2 см от поверхности печени. После введения криопреципитата для предотвращения кровотечения из пункционного канала в печень вводили тромбин (600-800

МЕ, растворив в 5 мл 10% хлорида кальция, также набирали в шприцы по 2 мл).

Для определения этиологии патологического процесса были исследованы функциональные пробы печени, серологические реакции. Всем пациентам исследовали маркеры вирусных гепатитов В, С, Д методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы Vector Best.

Для пациентов с ЦП использовали балльную оценку тяжести заболевания, риска при проведении хирургических операций, прогноза с учетом клинических и лабораторных данных по шкале Child-Turcotte-Pugh. Класс А по Child-Pugh соответствовал 5-6 баллам, класс В — 7-9, класс С — 10-15.

Клиническими критериями были: наличие и степень астении, желтухи, отеочно-асцитического синдрома, диспепсии, печеночной энцефалопатии. Печеночную энцефалопатию оценивали по времени теста связи чисел. Стадии определяли по времени распределения чисел: 0 — 15-30 сек., 1 ст. — 31-50 сек., 2 ст. — 51-80 сек., 3 ст. — 81-120 сек., 4 ст. — неспособность выполнить тест.

Для определения функциональной активности органа нами были оценены выраженность печеночно-клеточной недостаточности (по содержанию в крови общего белка, альбумина, протромбиновому индексу), цитолитического (АЛТ, АСТ) и холестатического синдромов (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, общий билирубин), гиперспленизма (содержание форменных элементов крови). Исследование проводилось до начала лечения и через 3, 6 и 12 месяцев после введения криопреципитата. Биохимическое исследование крови проводили аппаратом Siemens Advia 1600.

Клеточный и гуморальный иммунитет были исследованы у 38 из 72 пациентов до лечения и через 3 и 12 месяцев после введения криопреципитата. Указанные пациенты были разделены на две подгруппы. В первой 26 пациентам был пункционно введен в печень криопреципитат под ультразвуковым контролем, во второй (12 пациентам) проведена базисная терапия, включавшая гепатопротекторы (гептрал в/в). У большинства пациентов цирроз печени был токсической этиологии, класса В и С по Child-Pugh в обеих группах. Исследовали иммунорегуляторный индекс (ИРИ), показывающий отношение CD4-Т-лимфоцитов к CD8-Т-лимфоцитам; проводилась количественная оценка субпопуляций лимфоцитов. Показатели клеточного и гуморального иммунитета определяли с помощью взаимодействия моноклональных антител, меченных флуоресцентной

меткой, с поверхностными антигенами лимфоцитов на проточном лазерном цитофлуометре Facscaibur (Becton Dickinson) с программой Simuset для анализа данных. Также применяли набор антител с двойной меткой Simultest IMK Lymphocyte. С помощью проточной цитометрии проводили расчет относительного и абсолютно количества субпопуляций лимфоцитов.

Степень варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) диагностировали при эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС), исследование проводили всем пациентам до начала лечения и через год после введения криопреципитата. ЭФГДС проводили аппаратом «Olimpus GIFXO 40». Для оценки степени ВРВП применена классификация, приведенная А.К. Ерамишанцевым (1997 г): ВРВП I степени — вены пищевода диаметром до 3 мм, ВРВП II степени — диаметр вен составляет 3-5 мм, ВРВП III степени — диаметр вен более 5 мм.

УЗИ органов брюшной полости и параметров портального кровотока проводили аппаратом Acuson Sequoia (USA), датчиком 3,5 МГц, до и через 6 и 12 месяцев от начала введения криопреципитата. При проведении доплерографического исследования кровотока в воротной и селезеночной венах оценивались такие параметры портального кровотока, как индекс застоя и спленопортальный индекс. Индекс застоя (ИЗ) рассчитывали по формуле: $ИЗ = \pi R^2 / ЛСК$, где R — радиус сосуда (воротная вена) (см), ЛСК — максимальная линейная скорость кровотока в воротной вене, усредненная по времени (см/с). В норме ИЗ составляет 0,034-0,04. При циррозе печени данный показатель увеличивается более 0,1. Сплено-портальный индекс (СПИ) рассчитывали по формуле: $СПИ = Q_{св} / Q_{вв} \times 100\%$, где $Q_{вв}$ — объемная скорость кровотока в воротной вене (мл/мин), $Q_{св}$ — объемная скорость кровотока в селезеночной вене (мл/мин). Объемную скорость кровотока вычисляли по формуле $Q = ЛСК \times \pi R$ (мл/мин), где ЛСК — линейная скорость кровотока в сосудах (см/сек), R — радиус сосуда в см. В норме СПИ составляет $32 \pm 6\%$. По результатам исследования СПИ применяли критерии разделения пациентов на три подгруппы: первая с относительно нормальным (<51%), вторая с умеренно-повышенным (51-100%) и третья с очень высоким значением этого показателя (>100%).

Биопсия печени была выполнена 42 пациентам до и спустя 12 месяцев после введения криопреципитата. Остальным 30 пациентам биопсия не проводилась в связи с выраженной тромбоцитопенией и коагулопатией. Биопсию печени у пациентов с циррозом печени выполняли под ультразвуковым контролем (Acuson

Sequoia (USA), датчиком 3,5 МГц) из правой и левой долей печени иглой Quick-Core 18 Gauge фирмы Cook (США), под местной анестезией (внутрикожно новокаин 0,5% 2-5мл в место пункции) до лечения и спустя год. Для гистологического исследования парафиновые срезы окрашивали гематоксилином-эозином, пикрофуксином по Ван Гизону (для оценки состояния соединительной ткани), а также выполняли PAS-реакцию (для выявления гликогена) и реакцию Перлса (для выявления гемосидерина). Диагноз цирроза устанавливали при наличии следующих морфологических критериев: нарушение типичной архитектоники паренхимы; наличие соединительнотканых септ, которые формируют ложные долики; отсутствие регулярно расположенных портальных трактов и центральных вен. Наряду с признаками фиброза обращали внимание на некроз печеночных клеток, воспалительные инфильтраты, фрагментирующие печеночные долики. Степень воспалительно-клеточной инфильтрации, ступенчатый некроз гепатоцитов и их дистрофия, а также степень фиброза были оценены в баллах по Knodell (индекс гистологической активности) [5]. 22 пациентам было проведено иммуногистохимическое исследование биоптата, при котором оценивали индекс пролиферации Ki-67 (показатель регенеративной активности цирротически измененной печени) и макрофагальную активность CD-68, повышение которой свидетельствует об активности воспалительного процесса в печеночной ткани. Указанные параметры отдельно оценивались в узлах регенерации и склерозированной ткани.

Статистическая обработка результатов исследования была выполнена в программе Statistica 6. Применялись параметрические методы статистического анализа. Определялись среднее арифметическое (M) и стандартная ошибка среднего (m). При статистической обработке полученных результатов использовали однофакторный дисперсионный анализ, парный критерий Стьюдента — для анализа количественных признаков. Для определения статистической значимости различий между относительными показателями применялся критерий Пирсона (χ^2). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

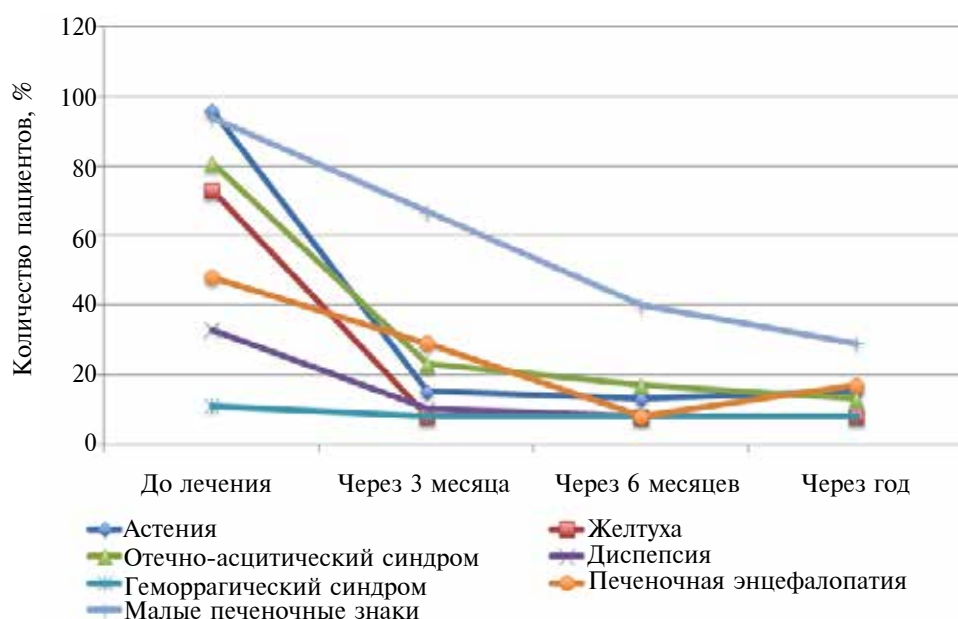
Результаты

У большинства пациентов до введения криопреципитата в печень было декомпенсированное состояние, обусловленное печеночно-почечной недостаточностью, энцефалопатией, анемией, тромбоцитопенией на фоне гиперспленизма.

До лечения анемия была у 29 (40%) наблюдаемых пациентов как следствие перенесенного кровотечения, дефицита витамина B₁₂. Анемия присутствовала в первую очередь у пациентов с алкогольным ЦП, а также была обусловлена гиперспленизмом. В течение года анемия была компенсирована у 69 (96%) пациентов.

Цирроз класса А и В по Child-Pugh был у 32 (из 72) пациентов до пункционного введения криопреципитата. ЦП в стадии декомпенсации (класса С по Child-Pugh) у 40 (из 72) пациентов. Через год у большинства пациентов был определен цирроз класса А и В по Child-Pugh.

Рис. 1. Количество пациентов с клиническими проявлениями заболевания до и после введения в печень криопреципитата под ультразвуковым контролем



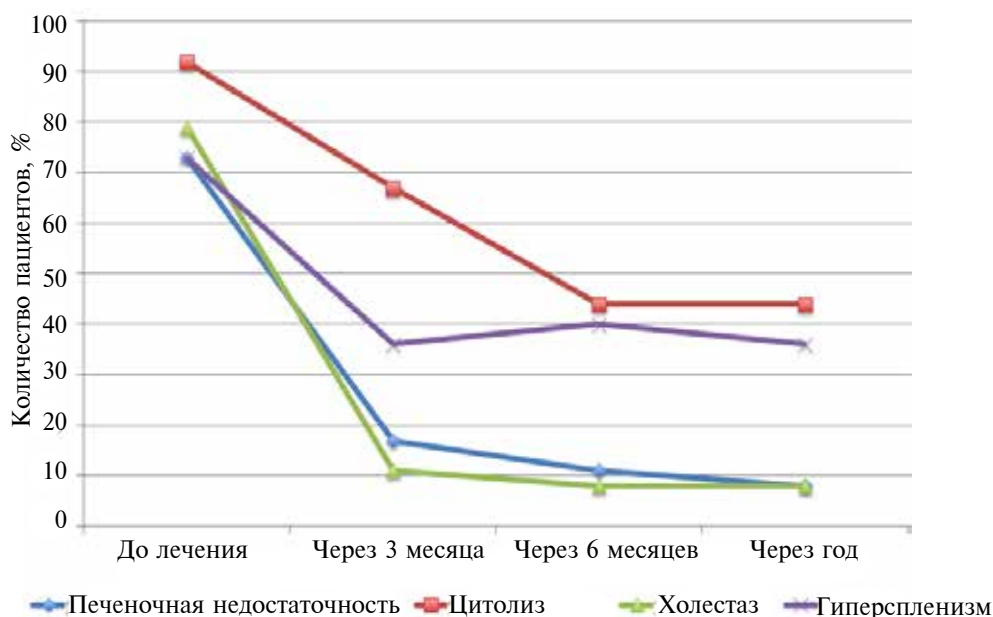


Рис. 2. Динамика клиничко-лабораторных показателей до и после введения в печень криопреципитата

Цирроз класса С по Child-Pugh присутствовал после введения криопреципитата у 7 пациентов.

При анализе результатов иммунологических исследований установлено, что через 3 месяца после введения криопреципитата отмечалось увеличение (ИРИ), что является благоприятным прогностическим признаком. Субпопуляция В-лимфоцитов после введения криопреципитата достигла нормативных значений ($N=100-500/\text{мкл}$). У 7 из 16 пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh отмечено снижение клеточного иммунитета через 6 месяцев после введения криопреципитата, что является неблагоприятным прогностическим признаком и указывает на необходимость повторного введения криопреципитата. После введения гепатопротекторов выраженной положительной динамики не выявлено.

Через 6 месяцев после введения криопреципитата в цирротическую ткань печени у большинства пациентов выявлено уменьшение диаметра воротной вены до верхней границы нормы $1,2 \pm 0,24$ см, без перераспределения

кровотока в селезеночную вену. Через 12 месяцев после малоинвазивного введения криопреципитата в печень было зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) уменьшение диаметра как воротной (средние показатели $0,91 \pm 0,22$ см), так и селезеночной (средние показатели $0,7 \pm 0,15$ см) вен у 65 (90%) пациентов класса А, В и С по Child-Pugh. У 4 (5%) пациентов на фоне уменьшения диаметра воротной вены отметили статистически незначимое расширение селезеночной вены на 1-1,5 мм. Это пациенты с декомпенсированным циррозом печени класса С по Child-Pugh (14-15 баллов). У остальных 3 человек изменений диаметра вен портальной системы не выявлено. Количество пациентов с циррозом печени в зависимости от показателей параметров портального кровотока до и после стимуляции регенерации печени криопреципитатом ($n=72$) показано в таблице 1. У 11 (15%) пациентов снизился ИЗ, у 18 (25%) – СПИ. У 3 (4%) пациентов СПИ снизился через 6 месяцев и повысился через год. Снижение данных показателей в

Таблица 1
Распределение пациентов с циррозом печени в зависимости от показателей параметров портального кровотока до и после стимуляции регенерации печени криопреципитатом ($n=72$)

Параметры портального кровотока	Количество пациентов до и после стимуляции регенерации печени		
	До лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Индекс застоя			
<0,1	48 (67%)	65 (90%)*	59 (82%)*
>0,1	24 (33%)	7 (10%)*	13 (18%)*
Спленопорт. индекс, %			
<51	27 (37%)	44 (61%)*	45 (63%)*
51-100	35 (49%)	21 (29%)*	17 (23%)*
>100	10 (14%)	7 (10%)	10 (14%)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с результатами до лечения.

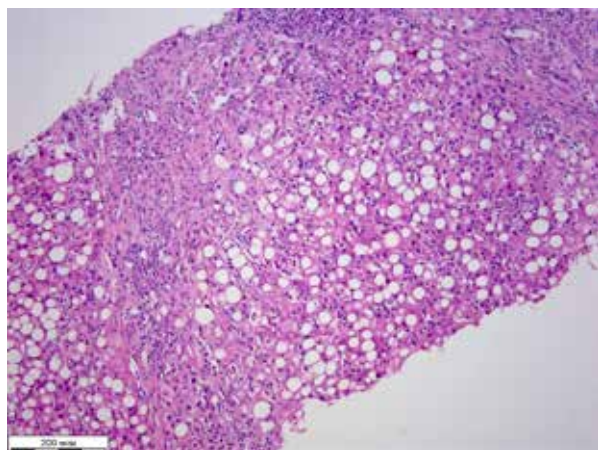


Рис. 3. Жировая и гидропическая дистрофия гепатоцитов. Фиброзная строма окрашена в красный цвет, лимфо-макрофагальная инфильтрация. Окраска — пикрофуксин. Ув. $\times 200$.

течение года после введения криопреципитата у пациентов с циррозом печени класса А, В и С указывает на снижение риска развития кровотечения из ВРВП. Также по данным УЗИ ни у одного пациента не наблюдалось увеличение количества и диаметра коллатералей, расположенных как дистальнее, так и проксимальнее ствола воротной вены. Эндоскопическое исследование вен пищевода и желудка в динамике показало снижение степени ВРВП и желудка. ВРВП 2-3 степени присутствовало у 36 (50%) пациентов до введения криопреципитата. Через год после введения криопреципитата у 6 (8%) пациентов уменьшилась степень ВРВП, у 17 (24%) они отсутствовали.

До стимуляции регенерации печени морфологические изменения, такие как воспалительно-клеточная инфильтрация, некроз гепатоцитов и их дистрофия, были умеренно выраженными или выраженными у большинства пациентов класса А, В и С по Child-Pugh обеих групп и оценены соответствующими 3-4 баллами по Knodell [5] (рис. 3). Среднее количество баллов указанных морфологических изменений представлено в таблице 2.

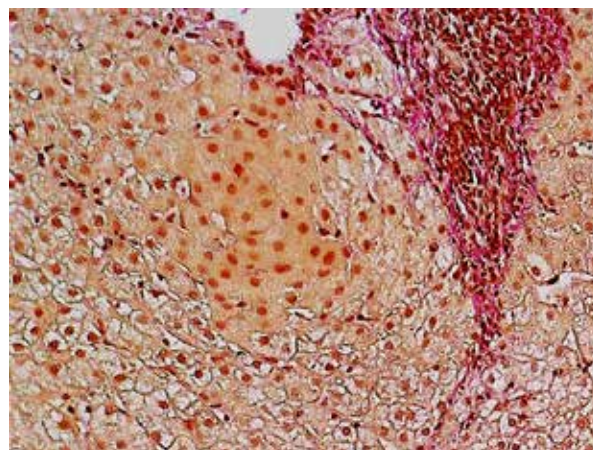


Рис. 4. Очажки регенерирующих гепатоцитов оттесняющие фиброзную ткань. Окраска — пикрофуксин. Ув. $\times 200$.

После введения криопреципитата в печень при морфологическом исследовании было выявлено снижение воспалительно-клеточной инфильтрации, дистрофии и ступенчатого некроза гепатоцитов у 40 из 42 пациента с циррозом класса А, В и С по Child-Pugh (рис. 4).

Резорбции фиброзной ткани не было выявлено ни у одного пациента. Фиброз печени как до, так и после введения криопреципитата составлял 4 балла у всех 62 пациентов. Среднее значение индекса гистологической активности (ИГА) до введения криопреципитата составляло $12,5 \pm 2,5$ балла. После стимуляции регенерации печени криопреципитатом среднее значение ИГА было $8,6 \pm 1,2$ балла.

Признаки регенерации печени были у половины исследуемых пациентов после введения криопреципитата (в виде балочного строения гепатоцитов).

Иммуногистохимическое исследование, проведенное до и через год после введения криопреципитата в печень 42 (из 72) пациентам с ЦП, показало увеличение регенеративной активности — индекса пролиферации Ki 67 в склерозированной ткани у 26 (из 42) пациентов. У остальных 16 (из 42) он оставался прежним. В

Таблица 2

Сравнение морфологических изменений печеночной ткани в баллах у пациентов до и после введения криопреципитата ($M \pm m$)

Морфологические изменения	Класс А		Класс В		Класс С	
	До лечения N=10	Через 12 месяцев N=31	До лечения N=19	Через 12 месяцев N=9	До лечения N=13	Через 12 месяцев N=2
Воспалительно-клеточная инфильтрация	$3,5 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,3^*$	$3,5 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,4^*$	$3,9 \pm 0,9$	$3,5 \pm 0,7$
Ступенчатый некроз гепатоцитов	$2,1 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,3^*$	$3,1 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,5^*$	$3,5 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,5$
Дистрофия гепатоцитов	$3,1 \pm 0,7$	$1,9 \pm 0,4^*$	$3,5 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,7^*$	$3,7 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,7$
Фиброз	$4,0 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,3$

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения.

Таблица 3

**Средние показатели индекса пролиферации и макрофагальной активности
до и после введения криопреципитата пациентов с циррозом (n=22) (M±m)**

Средние показатели	Индекса пролиферации Ki 67		Макрофагальной активности CD 68		p1	p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
В склерозированной ткани	0,044±0,01	0,097±0,02	0,305±0,01	0,123±0,03	<0,05	<0,05
В узлах регенерации	0,048±0,01	0,064±0,01	0,177±0,04	0,104±0,02	>0,05	<0,05

Примечание: p1 – индекс пролиферации, p – макрофагальная активность

узлах регенерации увеличение индекса пролиферации Ki 67 было статистически незначимым. Макрофагальная активность CD-68, характеризующая воспалительный процесс в печеночной ткани и присутствующая у 29 (из 42) пациентов с ЦП до введения криопреципитата, достоверно снизилась через год у 24 (из 29) пациентов в склерозированной ткани и в узлах регенерации (таблица 3).

Происходящие репаративные изменения в паренхиме способствовали улучшению клинико-лабораторных показателей у большинства пациентов с циррозом после введения криопреципитата в печень.

Обсуждение

Количество пациентов с ЦП постоянно увеличивается и в настоящее время составляет в России 14 человек на 100 тыс. населения. Одним из перспективных способов лечения цирроза печени является стимуляция ее регенерации, при которой возникает компенсация потерянных функций печени за счет регенерирующей ткани. В литературе описаны несколько способов стимуляции регенерации печени, среди которых можно назвать диатермокоагуляцию поверхности печени, введение стволовых клеток в печеночную артерию и в ткань печени, введение в печеночную ткань аллопланта и др. [6, 7, 8, 9, 10, 11].

Важной проблемой хирургического лечения цирроза печени является высокий риск проведения оперативных вмешательств из-за выраженной коагулопатии и тромбоцитопении. При выбранном методе пункционного чрескожного введения в печеночную ткань стимулятора регенерации – криопреципитата – риск осложнений сводится к нулю.

Регенерирующее действие криопреципитата осуществляется за счет содержащихся в нем цитокинов, необходимых для регенерации печени: ФНО-альфа, IL-6, фактор активации гепатоцитов. Стимулирующее влияние криопреципитата на регенерацию печени доказано в эксперименте и клинике. Криопреципитат способствует образованию функционально активных участков печеночной ткани с правильным балочным

строением, которые, формируя синусоиды, улучшают процессы микроциркуляции в печеночной ткани, снижая параметры портального кровотока, и, как следствие, выраженность портальной гипертензии и риск развития кровотечений из ВРВП и желудка. Кроме этого, он содержит иммуномодулирующий комплекс, препятствующий переходу моноцитарного воспаления в макрофагальное в ткани печени. Введение криопреципитата способствует регенерации печеночной ткани, улучшая клинико-лабораторные показатели у пациентов с циррозом классов А, В и С по Child-Pugh, в том числе с гипокоагуляцией и тромбоцитопенией.

Заключение

Предложен новый способ стимуляции регенерации печени у пациентов с ЦП, в том числе класса С по Child-Pugh, в сочетании с тромбоцитопенией и гипокоагуляцией. Безопасность метода обеспечивается малотравматичностью пункционного введения криопреципитата и последующим введением тромбина. Полученные клинико-лабораторные и морфологические данные позволяют судить об улучшении состояния пациентов, однако необходимо повторное введение криопреципитата раз в полгода у пациентов с циррозом в стадии декомпенсации.

Разработанный пункционный метод введения криопреципитата в печень под ультразвуковым контролем с последующим введением тромбина предотвращает развитие кровотечения из пункционного канала, что особенно важно у пациентов с тромбоцитопенией и гипокоагуляцией. Данный метод предлагается как средство лечения пациентов с циррозом печени и поддержания их состояния перед трансплантацией органа.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Урываева ИВ. Стволовые клетки печени в регенерации печени. В кн: Пальцев МА, ред. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. Москва, РФ; 2009. с. 211-52.

2. Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практ рук: пер с англ. Москва: ГЭОТАР-Мед; 2002. 864 с.
3. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Пастухов Д.В. Влияние фибринового клея на ход посттравматической регенерации печени. *Анналы Хирургической Гепатологии*. 2006;11(3):61
4. Черноусов АФ, Хоробрых ТВ, Карпова РВ, Некрасова ТП. Регенерация цирротически измененной печени кроликов при внутривенном введении криопреципитата. *Бюл Эксперим Биологии и Медицины*. 2012;154(9):384-86.
5. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981 Sep-Oct;1(5):431-5.
6. Бурганова ГР. Оценка эффективности трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных циррозом печени. *Эксперим и Клини Гастроэнтерология*. 2012;(4):91-97.
7. Манукьян ГВ, Ерамишанцев АК, Сухих ГТ, Маркарян АШ, Мусин РА, Амбарцумян ЛР, и др. Внутривенная аллотрансплантация стволовых и прогениторных клеток при лечении больных циррозом печени и портальной гипертензией. *Анналы Хирургической Гепатологии*. 2007;12(2):31-37.
8. Могилевец ЭВ, Горелик ПВ, Батвинков НИ. Методы стимуляции регенерации при циррозе печени. *Новости Хирургии*. 2013;21(3):103-109. doi: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2013.3.103>.
9. Нартайлаков МА, Мулдашев ЭР, Мингазов РС, Муслимов СА, Сафин ИА, Мусина ЛА, и др. Хирургическое лечение хронического гепатита и цирроза печени. *Анналы Хирургической Гепатологии*. 2005;10(2):13-20.
10. Lyra AC, Soares MB, da Silva LF, Braga EL, Oliveira SA, Fortes MF, et al. Infusion of autologous bone marrow mononuclear cells through hepatic artery results in a short-term improvement of liver function in patients with chronic liver disease: a pilot randomized controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jan;22(1):33-42. doi: 10.1097/MEG.0b013e32832eb69a.
11. Terai S, Takami T, Yamamoto N, Fujisawa K, Ishikawa T, Urata Y, et al. Status and prospects of liver cirrhosis treatment by using bone marrow-derived cells and mesenchymal cells. *Tissue Eng Part B Rev*. 2014 Jun;20(3):206-10. doi: 10.1089/ten.TEB.2013.0527. Epub 2014 Mar 7.

REFERENCES

1. Uryvaeva IV. Stvolovye kletki pecheni v regeneracii pecheni. V kn: Pal'cev MA, red. *Biologiya stvolovyh kletok i kletochnye tehnologii* [Biology of stem cells and cellular technology]. Moscow, RF; 2009. p. 211-52.
2. Sherlok Sh, Duli Dzh. *Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putej* [Diseases of the liver and biliary tract]: prakt ruk: per s angl. Moscow, RF: GJeOTAR-Med; 2002. 864 p.

Адрес для корреспонденции

119991, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Б. Пироговская, 6/1,
Университетская клиническая больница №1,
кафедра факультетской хирургии №1,
тел.: +7 499 248 76 10,
e-mail: radmila.71@mail.ru,
Карпова Радмила Владимировна

zhelchnykh putej [Diseases of the liver and biliary tract]: prakt ruk: per s angl. Moscow, RF: GJeOTAR-Med; 2002. 864 p.

3. Chernousov AF, Horobryh TV, Pastuhov DV. Vliyanie fibrinovogo kleja na hod posttravmaticheskoj regeneracii pecheni [Effect of fibrin glue on the course of post-traumatic liver regeneration]. *Annaly Hirurg Gepatologii*. 2006;11(3):61.

4. Chernousov AF, Horobryh TV, Karpova RV, Nekrasova TP. Regeneracija cirroticheski izmenennoj pecheni krolikov pri vnutriphechenochnom vvedenii krioprecipitata [Regeneration of cirrhotically altered liver of rabbits with intrahepatic administration of cryoprecipitate]. *Bjul Jeksperim Biologii i Mediciny*. 2012;154(9):384-86.

5. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981 Sep-Oct;1(5):431-5.

6. Burganova GR. Ocenka jeffektivnosti transplantacii autologichnyh gemopojeticheskikh stvolovyh kletok u bol'nyh cirrozom pecheni [Evaluation of the efficiency of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with liver cirrhosis]. *Jeksperim i Klin Gastrojenterologija*. 2012;(4):91-97.

7. Manuk'jan GV, Eramishancev AK, Suhih GT, Markarjan ASh, Musin RA, Ambarcumjan LR, i dr. Vnutriorgannaja allotransplantacija stvolovyh i progenitornyh kletok pri lechenii bol'nyh cirrozom pecheni i portal'noj gipertenziej [Intra-organ allotransplantation of stem and progenitor cells in the treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension]. *Annaly Hirurg Gepatologii*. 2007;12(2):31-37.

8. Mogilevec JeV, Gorelik PV, Batvinkov NI. Metody stimuljacii regeneracii pri cirroze pecheni [Methods of stimulation of regeneration in liver cirrhosis]. *Novosti Hirurgii*. 2013;21(3):103-109. doi: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2013.3.103>.

9. Nartajlakov MA, Muldashev JeR, Mingazov RS, Muslimov SA, Safin IA, Musina LA, i dr. Hirurgicheskoe lechenie hronicheskogo gepatita i cirroza pecheni [Surgical treatment of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver]. *Annaly Hirurg Gepatologii*. 2005;10(2):13-20.

10. Lyra AC, Soares MB, da Silva LF, Braga EL, Oliveira SA, Fortes MF, et al. Infusion of autologous bone marrow mononuclear cells through hepatic artery results in a short-term improvement of liver function in patients with chronic liver disease: a pilot randomized controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jan;22(1):33-42. doi: 10.1097/MEG.0b013e32832eb69a.

11. Terai S, Takami T, Yamamoto N, Fujisawa K, Ishikawa T, Urata Y, et al. Status and prospects of liver cirrhosis treatment by using bone marrow-derived cells and mesenchymal cells. *Tissue Eng Part B Rev*. 2014 Jun;20(3):206-10. doi: 10.1089/ten.TEB.2013.0527.

Address for correspondence

119991, Russian Federation,
Moscow, B. Pirogovskaya str., 6/1,
University Clinical Hospital №1,
Department of Faculty Surgery №1
tel.: +7 499 248 76 10,
e-mail: radmila.71@mail.ru,
Radmila V. Karpova

Сведения об авторах

Черноусов А.Ф., академик РАМН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

Хоробрых Т.В., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

Карпова Р.В., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГБОУ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

Зенкова К.И., студентка 5 курса лечебного факультета ДОП ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

Information about the authors

Chernousov A.F. Academician of RAMS, MD, Professor, Head of department of faculty surgery №1 of the medical faculty, FSBEE HE “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University”.

Khorobrykh T.V., MD, Professor of department of faculty surgery №1 of the medical faculty, FSBEE HE “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University”.

Karpova R.V. MD, Professor of department of faculty surgery N1 of the medical faculty, FSBEE HE “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University”.

Zenkova K.I. A 5-year student of the medical faculty, FSBEE HE “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University”.

Информация о статье

Поступила 3 февраля 2017 г.

Принята в печать 3 апреля 2017 г.

Доступна на сайте 26 июня 2017 г.

Article history

Received 3 February 2017

Accepted 3 April 2017

Available online 26 June 2017